

**DIE PHAKOMATOSEN
AUS NEUROLOGISCHER SICHT**

Michael Zaudig

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026



DIE PHAKOMATOSEN
AUS NEUROLOGISCHER SICHT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Zaudig
aus München

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.81

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	Einleitung	1
2	Geschichte der Phakomatosen	1
2.1	Geschichte der Neurofibromatose von Recklinghausen	1
2.2	Geschichte der tuberösen Sklerose, Morbus Bourneville	2
2.3	Geschichte der von Hippel-Lindau'schen Krankheit	2
2.4	Geschichte der Morbus Sturge-Weber	3
3	Die Neurofibromatose	3
3.1	Klinik der Neurofibromatose	3
3.1.1	Periphere Form	3
3.1.1.1	Merkmale erster Ordnung	3
3.1.1.2	Merkmale zweiter Ordnung	4
3.1.2	Zentrale Form	4
3.1.2.1	Merkmale erster Ordnung	4
3.1.2.2	Merkmale zweiter Ordnung	4
3.1.3	Psychische Veränderungen	5
3.2	Ätiologie und Pathologie	5
3.3	Material	6
3.4	Resultate	7
3.4.1	Altersverteilung, Tabelle I	7
3.4.2	Lokalisation der cutanen Neurofibromatose und der zentralen Neurofibromatose Tabelle II	9
3.4.3	Erblichkeit Tabelle III	10
3.4.4	Akustikusneurinome, ein- und beidseitig	10
3.4.5	Endokrine Störungen	11

3.4.6	Lokalisation dysraphischer Störungen Tabelle IV	12
3.4.7	Sarkomatöse Entartung der Neuro- fibromatose	13
3.4.8	Beteiligung des Auges	13
3.4.9	Neurologische Symptomatik Tabelle V	13
4	Die tuberöse Sklerose	15
4.1	Klinik der tuberösen Sklerose	15
4.2	Ätiologie und Pathogenese	16
4.3	Material	17
4.4	Resultate	17
4.4.1	Lokalisation	17
4.4.2	Erblichkeit	17
4.4.3	Neurologische Symptomatik Tabelle VI	18
5	Sturge-Weber'sche Krankheit	18
5.1	Klinik der Sturge-Weber'schen Krankheit	18
5.2	Ätiologie und Pathogenese	21
5.3	Material	22
5.4	Resultate	23
5.4.1	Lokalisation der Angiome an Haut und Hirn, Tabelle VII	23
5.4.2	Häufigkeit des Vorliegens der klassischen Symptomentrias Tabelle VIII	24
5.4.3	Epilepsien Tabelle IX	26
5.4.4	Neurologische Besonderheiten	26
5.4.5	Erblichkeit	27
5.4.6	Neurologische Symptomatik Tabelle X	27

	Seite
6	von Hippel-Lindau'sche Krankheit 28
6.1	Klinik der v. Hippel-Lindau'schen Krankheit 28
6.2	Ätiologie und Pathogenese 30
6.3	Material 30
6.4	Resultate 31
6.4.1	Klinische Manifestation 31
6.4.2	Sitz der Angioblastome Tabelle XI 32
6.4.3	Zur Frage der Polyglobulie 33
6.4.4	Erblichkeit 33
6.4.5	Neurologische Symptomatik 33
7	Zusammenfassung 34
7.1	Neurofibromatose 34
7.2	Tuberöse Sklerose 35
7.3	Sturge-Weber'sche Krankheit 35
7.4	von Hippel-Lindau'sche Krankheit 36
7.5	Neurologische Symptomatik der Phakomatosen und ihre Gemeinsam- keiten 37 Tabelle XII
8	Literaturverzeichnis 40
9	Lebenslauf 51

1. Einleitung

1919 faßte Bielschowsky die tuberöse Sklerose mit ihren Nachbarschaftsbeziehungen zum Gliom und zur Recklinghausen'schen Krankheit als "Dysplasien mit blastomatösem Einschlag" auf. 1923 verfaßte van der Hoeve unter dem Namen Phakomatosen (von phakos = Fleck) die tuberöse Sklerose und die Neurofibromatose zusammen; 1933 fügte er die von Hippel-Lindau'sche Krankheit als dritte und 1937 zusammen mit Brouwer und Mahomey die Sturge-Weber'sche Krankheit als vierte Phakomatose hinzu.

Allen Phakomatosen gemeinsam sind die Bildung von cutanen Flecken (phakos), von tumoralen Mißbildungen (phakoma) und von eigentlichen Tumoren (phakoblasma). Das verbindende Glied der 4 genannten Syndrome ist die Tatsache, daß die Entwicklungsstörungen in erster Linie Haut, Auge und Nervensystem betreffen, mit denen andere, teils zum Krankheitsbild gehörende, teils davon unabhängige konnatale Anomalien und Mißbildungen aller 3 Keimblätter auftreten können. Es soll nun untersucht werden, inwieweit Gemeinsamkeiten aus neurologisch klinischer Sicht vorliegen.

2. Geschichte der Phakomatosen

2.1 Neurofibromatose, von Recklinghausen'sche Krankheit

Die erste Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte durch Telesius 1793. Eine weitere klinische Darstellung gab der Mailänder Chirurg Monteggia (1813), Studien von Virchow (1863) und

Bruns (1870) waren den pathologisch-anatomischen Veränderungen gewidmet. 1882 erkannte von Recklinghausen als erster die Beziehung der Hauttumoren mit dem Nervensystem und faßte die vielgestaltigen und mannigfaltigen Erscheinungen zu dem Krankheitsbild der Neurofibromatose zusammen.

- 2.2 Tuberöse Sklerose, Morbus Bourneville
Von Recklinghausen beobachtete 1862 ein Neugeborenes mit mehreren Rhabdomyomen des Herzens und mit multiplen Hirnherden, deren Bedeutung damals noch nicht bekannt war. Bourneville (1880) gab der Krankheit den Namen tuberöse Sklerose. Er fand bei Epileptikern verhärtete Knoten im Gehirn und beschrieb das gleichzeitige Vorkommen von Hautveränderungen des Gesichtes und multiplen kleinen Nierengeschwülsten. Etwa um die gleiche Zeit sah Hartdegen (1881) ähnliche Hirnveränderungen, die er als Glioma gangliocellulare bezeichnete. 1911 schlug Sherlock zur Charaktersisierung des gesamten pathologischen Komplexes den Namen Epiloia vor. Wichtige Erkenntnisse brachten die Arbeiten von Vogt (1908), Kuß (1913) sowie vor allem von Bielschowsky (1924).

- 2.3 Von Hippel-Lindau'sche Krankheit
Die erste Beschreibung einer Angiomatosis retinae findet sich in der Anatomie pathologique de l'oeil von Pannas und Rémy (1879). 1884 berichtet Lagleyse über das gemeinsame Vorkommen von Angiomatosis retinae und Kleinhirntumoren. Von Hippel beschrieb die nach ihm benannte Angiomatosis retinae 1904. Lindau erweiterte 1926 die von Hippel-Lindau'sche Krankheit aufgrund systematischer Untersuchungen über das

gemeinsame Vorkommen von Angiomatosis retinae mit Angiomen und Zysten im Kleinhirn, im Rückenmark, Pankreas, in den Nieren und Nebennieren zu der von Hippel-Lindau'schen Krankheit. Nach Lindau kommen bei der Angiomatosis retinae in 20 % intrakranielle Komplikationen vor, die sich als Kleinhirnzysten oder angioblastische Tumoren im Kleinhirn oder der Medulla oblongata herausstellten.

- 2.4 Sturge-Weber'sche Krankheit
1860 beobachtete Schirmer erstmalig einen Zusammenhang zwischen Naevus flammeus und kongenitalem Glaukom. 1879 beschrieb Sturge einen Fall von kongenitalem Glaukom mit gleichseitigem Naevus flammeus und epileptiformen Krampfanfällen der anderen Körperseite. Er nahm an, daß im Gehirn wie im Gesicht eine gleiche Naevusbildung vorhanden sein müsse. 1913 beobachtete Hebold Verkalkungen und Mißbildungen (Hypoplasie, Mikrogyrie der Hirnrinde) unter den erweiterten Piaavenen. 1922/23 erkannte Weber die Kalkablagerungen im Röntgenbild.

3. NEUROFIBROMATOSE

3.1 Klinik der Neurofibromatose

3.1.1 Periphere Form

3.1.1.1 Merkmale erster Ordnung

dazu gehören Geschwülste der Nerven in der Haut (Neurinome), den inneren Organen sowie Pigmentnaevi und gelblich-bräunliche café-au-lait-Flecken (Schmincke 1956).

3.1.1.2 Merkmale 2. Ordnung

dazu gehören Tierfellnaevi, Hämö-Lymphangiome, kleine Lipome, Vergrößerung von Talgdrüsen sowie nach Feyrter (1949) teleangiektatische Hautnaevi, größere Hämangiome und Strukturanomalien der Gefäßwände der Haut.

Weitere Begleiterscheinungen (der Neurofibromatose koordinierte Erscheinungen nach Schmincke) sind allgemeine oder partielle Störungen des Wachstums (Zwerg- und Minderwuchs, Akromegalie, partieller Riesenwuchs an Kopf, Rumpf, Extremitäten, Zunge, Darm, Mesenterium nach Bodechtel), Skoliosen, dysraphische Zeichen der Wirbelsäule und Mißbildungen an Finger und Zehen. Nach Schmidt (1959) kommen morphologische Veränderungen der Hypophyse, Schilddrüse, Hoden, Nebenhoden und vor allem der Nebennieren vor (62 %); gehäuftes Vorkommen von Pubertas praecox, Dystrophia adiposogenitalis weist ebenfalls auf eine Beteiligung der endokrinen Drüsen hin (Koch 1956).

3.1.2 Zentrale Form

3.1.2.1 Merkmale erster Ordnung

dazu gehören Neurinomknoten an den Hirnnerven (besonders beidseitige Akustikusneurinome nach Gagel (1936) und Bodechtel(1950) und am Rückenmark.

3.1.2.2 Merkmale zweiter Ordnung

sind Meningeome im Bereich der Dura mater des Hirns und Rückenmarks, Heterotopien, zentrale Gliosen, Hirnstammspongioblastome, Angiome sowie sekundäre dysraphische und syringomyelieähnliche Prozesse (Neuhaus 1948). Am Auge finden wir diffuse Opticusgliome neurinomatöser-angiomatöser Zusammensetzung, daneben noch bräunliche

knötchen in der Iris.

Die Unterscheidung der Neurofibromatose in zentrale und periphere Formen ist rein klinisch-lokalisatorisch (Bodechtel 1950).

3.1.3

Psychische Veränderungen

und Störungen weisen auf endokrine Veränderungen hin (Alliez und Moutin 1958). Leichte bis deutliche Schwachsinnzustände variieren je nach Autor und Statistik zwischen 8 - 50 %. Imbezillität und Idiotie sind selten!

3.2

Ätiologie und Pathogenese der Neurofibromatose

Nach Ostertag (1956) ist für die Determinationsperiode der Neurofibromatose "die Störung im Abwandern der Ganglienzelleiste im ersten Schwangerschaftsmonat" wichtig. Herrscht formalgenetisch (nach Schmincke) Klarheit hinsichtlich der dysontogenetischen Grundlage der Neurofibromatose, so sind die Faktoren, die die Zellmigration verhindern und die Geschwulstanlage schaffen, noch unbekannt.

Hallervorden (1952) stellte die Hypothese von einer vermehrten Ausschüttung eines wachstumsfördernden Stoffes auf, der von den Gefäßen ins Gewebe dringt. "Diesem Vorgang müssen innersekretorische Regulationsstörungen komplizierter Art zugrunde liegen". Grohmann (1939) und Lenz (1936) dagegen postulierten eine erbbedingte, extrem hohe somatische Mutabilität als Anlage zur Neurofibromatose.

Sicher bekannt ist bisher, daß die Neurofibromatose erblich ist, mit zum Teil typisch dominantem Erbgang (Nonne, Harbitz), zum andern Teil atypischer unregelmäßiger Dominanz (nach Siemens);

es müssen also neben erblichen Faktoren andere Ursachen mithereinspielen. Nach Hoekstra erkrankten Männer häufiger als Frauen, und zwar im Verhältnis 4 : 3.

3.3 Material

In den Jahren 1946 - 1973 wurden 31 Patienten mit Neurofibromatose aufgenommen. Alle 31 Krankengeschichten wurden eingehend studiert und ausgewertet.

Liste der Patienten

Fall	Name	Alter	Geschlecht	männlich m	weiblich w
1	Ot.Sch.	25	m		
2	He.Lau.	31	w		
3	An.Bab.	18	w		
4	Ma.Vo.	57	w		
5	Wi.Pe.	28	m		
6	Ge.Sa.	16	w		
7	Ro.We.	62	m		
8	The.Bl.	31	w		
9	Al.Er.	32	m		
10	Ri.Mo.	38	m		
11	Lu.Schw.	26	m		
12	Al.He.	17	w		
13	So.Pl.	58	w		
14	Wi.Fe.	41	m		
15	Am.Kö.	24	w		
16	Ro.Hi.	10	w		
17	Hu.De.	24	m		
18	Jo.Wi.	61	m		
19	Jo.Vo.	23	w		

Fall	Name	Alter	Geschlecht	männlich	m
				weiblich	w
20	He.Pe.	38	m		
21	Jo.Lu.	31	m		
22	We.Wu.	42	m		
23	Wi.Wa.	32	m		
24	Er.Schn.	36	w		
25	Pa.Bo.	38	m		
26	An.Ho.	58	w		
27	El.Bi.	25	w		
28	Ma.La.	35	w		
29	Ma.Ke.	62	w		
30	Ma.Ho.	17	w		
31	Ge.Wa.	26	m		

Das Verhältnis von Mann zu Frau ist 15 : 16 oder 3,75 : 4.
Hoekstra fand 4 : 3.

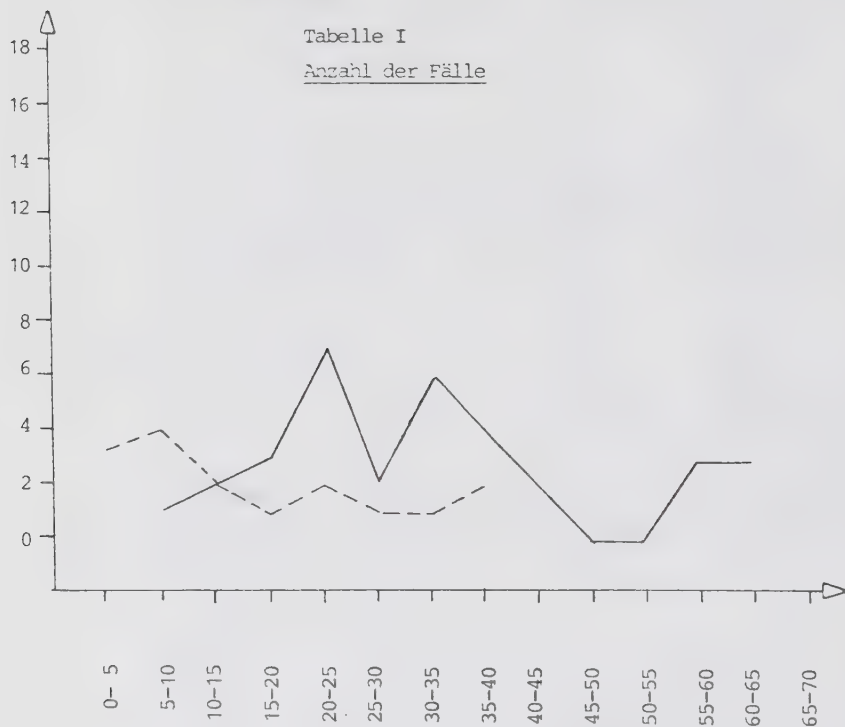
3.4 Resultate

3.4.1 Altersverteilung

Von 31 untersuchten Fällen waren 15 Männer, 16 Frauen, das entspräche ungefähr einem Verhältnis von 3,8 : 4. Hoekstra gibt es mit 4 : 3 an, Pöck mit 2 : 1.

Altersverteilung bei klinischer Aufnahme ———
bei erstem Auftreten - - - - -

Tabelle I
Anzahl der Fälle



Ergebnis:

Von 16 Patienten waren genaue Angaben über das erste Auftreten von cutanen Veränderungen bekannt; dabei stimmt die Altersverteilung durchaus mit den Angaben anderer Autoren (Bodechtl, Schrader, Pöck) überein. Klinisch-manifest wird die Neurofibromatose in 42 % der Fälle im Alter von 20 - 35 Jahren, ein zweiter Gipfel ergibt sich im Alter von 55 - 65 Jahren mit 20 %.

3.4.2 Lokalisationen Neurofibromatose - Tabelle II

Lokalisation der cutanen Neurofibromatose

generalisiert	8 x
Gesicht	4 x
retroauriculär	2 x
Hals	4 x
Stamm	8 x
Stirn	1 x
supraclaviculär	2 x
Kniekehle	1 x
Handwurzel	2 x
Unterarm	1 x
Rücken	4 x
Augenlid	1 x
Oberarm	2 x

Lokalisation der lokalen Neurofibromatose

HN: Opticus II	2 x
Trigeminus V	3 x
Hypoglossus XII	1 x
Okulomotorius III	1 x
Akustikus VIII	3 x
Facialis VII	1 x
Abducens VI	1 x

Pons

2. LWK - 12. BWK

LWK 2 extraspinal 3 x

Kleinhirnbrückenwinkel 2 x

HWK 1 - 4

BWS 3 - 9

HWK 6 intradural

LWK 1

LWK 2

Plexus lumbosacralis

In 26 % der Fälle lag eine generalisierte Neurofibromatose vor; die häufigsten peripheren Lokalisationen der Neurofibromatose sind mit 26 % am Stamm und mit jeweils 13 % an Gesicht, Hals und Rücken zu finden. Zentral findet man ein gehäuftes Auftreten in 10 % der Fälle am Trigeminus und Akustikus sowie im lumbosacralen Anteil des Rückenmarkes.

3.4.3 Erbllichkeit - Tabelle III

Patient	6 ♀	7 ♂	12 ♀	16 ♀	20 ♀	30 ♂
Vater	x	x				
Mutter			x	x	x	
Gr.-Mutter				x		

Nonne, Harbitz, Struwe usw. sprachen von einer typischen Dominanz im Sinne der Mendel'schen Regel, W. Siemens dagegen von einer unregelmäßigen Dominanz. Bei 31 Patienten konnte 5 x Erbllichkeit in der 1. Generation, bei einer Patientin in der 2. Generation, nachgewiesen werden, bei weiteren 2 Patienten fehlen Angaben hierüber. In unserem Patientengut konnte also bei 21 % der Patienten eine Erbllichkeit festgestellt werden, was wohl eher der von W. Siemens vertretenen Meinung entspricht. Der Erbgang ist nicht geschlechtsgebunden.

3.4.4 Akustikusneurinome ein- und beidseitig

Bei 31 Fällen waren 6 Akustikusneurinome zu beobachten, von denen wiederum 5 doppelseitig waren. Von den häufigen Akustikusneurinomen gehören vor allem die doppelseitigen (2 - 5 %) dem Formenkreis des Morbus Recklinghausen an

(Bodechtel 1956). Nach unseren eigenen Ergebnissen können wir diese Meinung ebenfalls unterstützen.

3.4.5 Endokrine Störungen

Wir konnten in 7 Fällen eine Struma beobachten. Bemerkenswert häufig treten bei der Neurofibromatose innersekretorische Störungen auf (Hallervorden 1951). Nach einer Zusammenstellung von Reubi (1944) sind vorwiegend Hypophyse, Nebennieren und Schilddrüse betroffen; nach unseren Untersuchungen liegt der Anteil an endokrinen Störungen bzw. Strumen bei 22 %! Dieses Ergebnis stützt die Hypothese Hallervordens einer "innersekretorischen Regulationsstörung mit vermehrter Ausschüttung eines wachstumsfördernden Stoffes". Auch Feyrter (1951) betrachtet die Neurofibromatose als "Folge einer vegetativen oder humoralen Fehlsteuerung"!

3.4.6 Lokalisation dysraphischer Störungen - Tabelle IV

Patienten-Nr.	1	2	4	9	12	13	16	17	19	21	23	24	25	27	28	30	31
Hohlfuß, re. Fuß verk.	x							x								x	
Skoliose		x		x		x					x	x			x	x	x
Minderwuchs			x														
Hämangiom re. Gesicht					x												
occipit. Knochendef.							x										
Trichterbr.								x							x		
Hyperlordose								x		x							
Säbelbeine									x								
Caput quadratum										x							
Akromegalie													x				
Gesichts- assymetrie															x		
hoher Gaumen															x		
Spina bifida																x	
Ureter fissus																x	
minder begabt			x								x		x			x	
debil										x							

In 55 % der Fälle von Neurofibromatose fanden wir dysraphische Störungen, der Neurofibromatose "koordinierte Begleiterscheinungen" (nach Schmincke). Mit die häufigsten Störungen (26 %) sind die Skoliosen.

3.4.7 Sarkomatöse Entartung der Neurofibromatose
Bei 31 Fällen wurde nur in einem Fall eine sarkomatös entartete Neurofibromatose nachgewiesen. Es handelt sich pathologisch anatomisch um ein Spindelzellsarkom des Epipharynx mit Ausbreitung bis zur hinteren Schädelbasis. In der Literatur wird die Häufigkeit der sarkomatösen Entartung zwischen 12 und 16 % angegeben (Bodechtel, Ringertz). Wir fanden eine Zahl von 3,2 %.

3.4.8 Beteiligung des Auges
In 3 Fällen konnten Opticusgliome nachgewiesen werden sowie 2 Fälle mit Irispigmentflecken, das entspräche einem Anteil von 9,7 % bzw. von 6,5 %.

3.4.9 Neurologische Symptomatik - Tabelle V
Es wurden die häufigsten klinisch-neurologischen Erscheinungsbilder tabellarisch erfaßt. Als Grundlage diente die Anamnese von 31 Patienten.

Klinik	Prozentualer Anteil (100 % = 31 Pat.)	
Dauerkopfschmerz	48 %	
Nystagmus	32 %	
Hypästhesien	25 %	
Schwindel	25 %	
Rückenschmerzen	22 %	
Hörverschlechterung bis zur Taubheit	22 %	
Lähmungen		
einfache Paresen	19 %	
Paraparesen	10 %	
Hemiparesen	13 %	45 %
Tetraparesen	3 %	

Klinik	Prozentualer Anteil (100 % = 31 Pat.)
Ataxie	19 %
Minderbegabung	19 %
Sehstörungen	13 %
Schädigung von Hirnnerven	
III	6 %
V	13 %
VI	13 %
VII	10 %
Stauungspapille	10 %
Erbrechen	10 %
Parästhesien	10 %
Dysdiadochokinese	10 %
Inkontinenz	10 %
Adiadochokinese	6 %
Hypalgesie	6 %
Anisokorie	6 %
Übelkeit	6 %
Muskelatrophie	3 %
Sprachstörung	3 %
Exophthalmus	3 %
Strabismus convergens	3 %
Epilepsien	3 %
Tetraspastik	3 %
Hornersyndrom	3 %
Romberg positiv	3 %

Aus dieser Zusammenstellung ergeben sich folgende führende klinische Symptome:

Dauerkopfschmerz, Lähmungen, Nystagmus, Hypästhesien, Schwindel, Rückenschmerzen und Hörverschlechterung bis zu Taubheit. Liegen mehr als vier dieser Symptome gleichzeitig vor, sollte man durchaus differentialdiagnostisch an eine Neurofibromatose denken, insbesondere an eine zentrale Neurofibromatose.

4 Die tuberöse Sklerose

4.1 Klinik der tuberösen Sklerose

Zu den diagnosesichernden Charakteristika der Haut gehören primär das Adenoma sebaceum (Typ Pringle, Barlow), die vor allem in der Beckengegend vorhandene Chagrinlederhaut, die sub- und periungualen Fibrome sowie Papillome der Schleimhäute (vor allem Zahnfleisch). Die Beteiligung der Augen beschränkt sich hauptsächlich auf kleine weiße Flecken oder Papillome der Papille und der Netzhaut von maulbeer- bis himbeerförmiger Gestalt.

Im Gehirn finden sich die derben, knorpelhaften über die Oberfläche von Groß- und Kleinhirn vorspringenden "tuberösen" Rindenpartien mit nabelförmiger Einziehung. Daneben finden sich nicht selten stecknadelkopf- bis walnußgroße, subependymär gelegene, oft verkalkte und in die Seitenventrikel vorspringende Ventrikeltumoren. Oftmals sind auch heterotopische Zellhaufen im Marklager vorhanden; sie bestehen vorwiegend aus blastomatösen Gliazellen.

Auf psychischem Gebiet bilden Schwachsinnzustände mit allen Übergängen von der Deбилität zur Idiotie neben epileptischen Anfällen zweifellos die konstantesten und wichtigsten klinischen Symptome; aber es gibt auch Fälle ohne Intelligenzdefekte, wie überhaupt ohne jede zerebrale Symptome. Von den inneren Organen sind vor allem die Nieren (42 % nach Schmitt), das Herz (23 % nach Schmitt 1959) mit Rhabdomyomen und selten die Lungen befallen (9 % nach Schmitt). An den Knochen fanden sich im Bereich des Schädels Vermehrung der Knochendichte, gleichzeitig

Verdünnungen, umschriebene Hyperostosen, ferner an den Extremitäten periostale Verdickungen, Osteoporosen, Zystenbildungen (nach Hallervorden). Die epileptischen Anfälle zeigen im allgemeinen den Typ des generalisierten Anfalls, daneben bestehen aber auch Absenzen oder Petit-Mal-Anfälle. Sie treten im allgemeinen schon im Säuglings- und Kleinkindesalter auf. Ein Großteil der Kinder kommt infolge schwer beeinflusbarer *status epileptici ad exitum*. Nur 1/5 der Kinder überschreitet das 20. Lebensjahr.

4.2

Ätiologie und Pathogenese

Nach Hallervorden und Krücke ist die tuberöse Sklerose keine Störung der Organanlage, sondern der feingeweblichen Differenzierung. Betroffen sind vorwiegend die Organe mit einem doppelwertigen Keimgewebe: Gehirn, Nieren und Herz, denen man bekanntlich die komplizierteste Entwicklung zuschreibt. Hinsichtlich des teratologischen Determinationspunktes ergibt sich, daß die betreffenden Organe alle gleichzeitig von der Störung erfaßt werden, nämlich zur Zeit der Differenzierung des unreifen Ausgangsgewebes in seine Komponenten; die Störung muß also in der 3. - 4. Woche eingesetzt haben.

Der Erbmodus ist nach Borberg (1951) ein dominanter mit großen Verschiedenheiten in der Genmanifestierung und ohne Anzeichen von Anteposition. Peurose (1953), Codayne u. a. nehmen einen unregelmäßig dominanten Erbgang an, jedoch ohne die Möglichkeit eines rezessiven Erbganges auszuschließen.

4.3 Material

In den Jahren 1946 - 1973 wurden 3 Fälle von tuberöser Hirnsklerose aufgenommen.

Fall	Name	Alter	Geschlecht
1	Gi.Kon.	32	♀
2	Re.Her.	18	♂
3	Jo.Aum.	22	♀

Bei der geringen Anzahl von Fällen ist es schwierig, statistische Angaben zu machen.

4.4 Resultate

Leider standen uns nur 3 Fälle zur Verfügung; davon 2 klassische Fälle (nach H. Josephy), gekennzeichnet durch Epilepsie (generalisierte Anfälle), Schwachsinn und Adenoma sebaceum Pringle. Der 3. Fall ist eine Unterart des klassischen Falles - ohne Epilepsie (H. Josephy); aber zusätzlich fand sich das pathognomonisch wichtige subunguale Fibrom.

4.4.1 Lokalisation

Von den Körperorganen war nur das Herz auffällig, in 2 Fällen lagen gehäufte Extrasystolen vor. Patient Nr. 2 hatte ein Netzhautpapillom. Hirnorganisch stellte man bei Patient Nr. 3 Rindenknoten mit einzelnen Verkalkungsherden fest, bei Patient Nr. 2 multiple Ventrikeltumoren (Spongioblastome) mit Verkalkung des li. Seitenventrikels. Patient Nr. 1 war hirnorganisch unauffällig, hat aber häufige generalisierte Krampfanfälle.

4.4.2 Zur Frage der Erbllichkeit

Der Vater von Patient Nr. 1 litt an Epilepsie, die Schwester des Patienten Nr. 2 hatte einen Morbus Pringle. Patient Nr. 3 hatte eine Mutter mit Morbus Pringle.

4.4.3 Neurologische Symptomatik

Tabellarische Zusammenstellung aller anamnestisch angegebenen Symptome von 3 Patienten.

Tabelle VI

Klinik	prozentualer Anteil
minderbegabt	100 %
Epilepsien	66 %
Kopfschmerz	66 %
Adiadochokinese	66 %
Erbrechen	33 %
Schwindel	33 %
Hypästhesien	33 %
Sehstörung	33 %
Stauungspapillen	33 %
Taubheit	33 %

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist diese Statistik nur beschränkt aussagefähig.

Jedoch sollte die Kombination von Epilepsie, Kopfschmerz, Oligophrenie und Adiadochokinese differentialdiagnostisch an eine tuberöse Hirnsklerose denken lassen.

5 Sturge-Weber'sche Krankheit

5.1 Klinik der Sturge-Weber'schen Krankheit

Der Morbus Sturge-Weber ist in seiner klassischen Form durch folgende Symptomentrias gekennzeichnet:

Naevus vasculosus des Gesichts, angiomatöse Veränderungen der Chorioidia sowie durch ein

meist gleichseitiges meningiales Angiom mit sekundärer Hirnschädigung und Kalkablagerung sowie mit zerebralen Symptomen (Epilepsie, Schwachsinn, Hemiparesen).

Nach Koch sind die bereits bei Geburt sichtbaren Trigeminusnaevi in 80 % der Fälle einseitig, selten beidseitig: am häufigsten im Bereich des 1., dann des 2. und am seltensten des 3. Trigeminusastes. Die Naevi können auch häufiger bis in die Nasen- und Mundhöhlenschleimhaut übergreifen (H. Kaiser, R. Pfister), selten auf Schulter, Arm, Thorax und sogar auf die Extremitäten. Bock machte die Beobachtung, daß bei einem doppelseitigen Naevus derjenige stärker ausgeprägt ist, der der Seite der cerebralen Angiomatose entspricht. Eine intakte Haut ohne Naevusbildung ist selten (W. Walter, G. Friedmann).

Bei den in 30 - 40 % der Fälle vorhandenen Augensymptomen handelt es sich um Angiome der Chorioidea, früh oder spät auftretendes Glaukom und Buphtalmus, allein oder kombiniert, meist ein-, selten doppelseitig (Koch). Eine Stauungspapille gehört nicht zum Bild der Sturge-Weber'schen Erkrankung, dagegen findet man öfter eine Weitendifferenz der Pupille und eine Atrophie des Sehnervs. Gelegentlich sind Teleangiektasien der Retina, Iris, Konjunktiva und Sklera zu finden (H. Kaiser, R. Pfister). Unter den cerebralen Symptomen stehen die epileptischen Anfälle im Vordergrund; häufig treten sie bereits im Kindesalter auf. Nach Lund (1948) bestanden bei 55 % aller Kranken epileptische Anfälle, sie verliefen z. T. fokal, teilweise auch generalisiert. Kräyenbühl, Uehlinger sprachen sogar von 75 bis 85 %! An anderweitigen neurologischen Be-

funden sind zu erwähnen: spastische Paresen, Wachstumsstörungen an den Extremitäten und Ausfälle des Nervus facialis sowie des Nervus acusticus (W. Walter, G. Friedmann). Die cerebralen Erscheinungen beruhen auf angiomatösen Veränderungen des Gehirns und der Hirnhäute. Mit Vorliebe sitzen sie im Parietal- und Occipitalbereich, die angrenzenden Hirnpartien können einer Druckatrophie zum Opfer fallen (H. Kaiser, Pfister). Die im Röntgenbild sichtbaren Verkalkungen sind von besonderer diagnostischer Bedeutung; sie sind zumeist doppelt konturiert, scharf begrenzt, geschlängelt und erstrecken sich über ein unterschiedlich großes Areal. Die Angaben über die Häufigkeit nachweisbarer Kalkinkrustationen schwanken zwischen 50 % (Koch) und 60 bis 100 % (Schwarz, Chiro und Lindgren, Rausch). Die psychischen Ausfallerscheinungen sind abhängig von der Größe und Lokalisation der Mißbildung im Gehirn. Meist handelt es sich um Schwachsinn- oder sekundäre Demenzzustände (in 54 % nach Petermann, Hayles, Dockerty, Love 1958). Nach Blum und Mutrux (1949) ist die vollausgeprägte Symptomentrias nur in 15 % vorhanden. Weit häufiger sind die mono- und bisymptomatischen Formen; letztere lassen sich in okulo-cutane, cerebro-cutane und cerebro-okuläre Formen einteilen. Der klinische Verlauf der Krankheit ist meistens progredient. Während die Naevi flammei meistens bereits bei der Geburt vorhanden sind, treten die okulären und cerebralen Symptome später auf - meistens innerhalb des 1. bis 15. Lebensjahres (Krayenbühl, Yasargil, Uehlinger).

5.2

Ätiologie und Pathogenese

Die encephalo-trigeminale Angiomatose Sturge-Weber zeigt an Haut, Hirn und Auge angiomatöse Verbildungen in den gefäßführenden mesenchymalen Schichten (Meningen, Aderhaut). Es handelt sich bei diesen Veränderungen um Angiome bzw. um Teleangiektasien und nicht um blastomatöse Bildungen (O.E. Lund).

Diese Angiomatose stellt eine vorwiegend mesenchymale oder besser eine mesektodermale Fehlbildung mit sekundären Folgen an Retina und Hirnparenchym dar. In ihrer Topik spielen nervale Faktoren eine wesentliche Rolle, wobei die Erklärung hierfür durch den Ursprung des Mesenchyms aus dem Ektoderm erleichtert wird (O.E. Lund). Nach Peters, Hebold, Lichtenstein und Uiberall u. a. ist die Gefäßmißbildung in den weichen Häuten das Primäre, wodurch sekundär eine Störung in der Entwicklung des Gehirns (Atrophien, Verkalkungen) hervorgerufen werden. Schenk, Krabbe, Bergstrand u. a. dagegen nehmen an, daß die Hirnveränderungen und die Mißbildungen in den Hirnhäuten unabhängig voneinander sind.

Falk kommt zu dem Schluß, "daß die Sturge-Weber'sche Krankheit sich nur ausnahmsweise auf dem Boden einer ererbten Anlage entwickelt, dagegen scheint die Annahme erlaubt, daß das Leiden durch intrauterine Störungen bei den Müttern der erkrankten Kinder hervorgerufen wird, wobei es auffällig ist, daß die Krankheitszeichen in vielen Zügen jenen Mißbildungen gleichen, wie sie bei Kindern von Frauen anzutreffen sind, die im ersten Drittel der Schwangerschaft an einer Viruskrankheit, insbesondere Röteln,

erkrankt waren." Jadassohn ist ebenfalls der Ansicht, daß Traumen im 1. Schwangerschaftsdrittel zu Angiomen führen. Formalgenetisch liegt eine Störung in der Differenzierung der mesenchymalen Höhlen des Auges und des Hirns, aus denen sich die Aderhaut und Meningen entwickeln, vor. Sie gehen vom Neurektoderm aus, das einen großen Teil des Viscerocraniums aufbaut, und nach der heutigen Auffassung auch mesenchymale Strukturen liefert (O.E. Lund). Die teratogenetische Terminationsphase der Meningen sowie der Augenblase fallen in die 4. bis 5. Embryonalphase (O.E. Lund). Erbpathologisch stellt Koch fest: "Soweit die wenigen exakten Familienuntersuchungen eine Schlußfolgerung auf den Erbgang zulassen, liegt unter Berücksichtigung aller vorhandenen phänotypischen Manifestationen in einigen Fällen ein dominanter (Galezowski, Geyelin-Penfield, Koch) bzw. unregelmäßiger dominanter (Gougerot-Blum-Levy, Olivecrona) Erbgang vor. Daneben lassen mehrfaches Auftreten unter Geschwistern (Oppenheim, Rawling) ohne familiäre Belastung sowie das isolierte Vorkommen des Vollsyndroms oder einzelne Mikroformen in einer Sippe auch an einen rezessiven Erbgang denken (Koch).

5.3

Material zur Sturge-Weber'schen Krankheit

In den Jahren 1946 - 1973 wurden 6 Patienten mit Sturge-Weber'scher Krankheit aufgenommen. Alle 6 Krankengeschichten wurden eingehend studiert.

Liste der Patienten

Fall	Name	Alter	Geschlecht
1	Su.Fu.	22	♀
2	El.Da.	30	♀
3	He.Dau.	21	♀
4	Me.Frö.	10	♂
5	Er.Ne.	32	♂
6	Em.Ho.	34	♂

Das Verhältnis von Mann zu Frau ist in unserer Aufstellung 3 : 3. Eine 1960 von G. Koch vorgenommene Zusammenstellung ergab ein ähnliches Verhältnis (Männer : Frauen 289 : 255), ebenso die von Krayenbühl, Yasargil und Uehlinger (400 Fälle).

Es ergibt sich also bei der Sturge-Weber-Krankheit keinerlei Bevorzugung eines Geschlechts.

5.4 Resultate

5.4.1 Lokalisation der Angiome an Haut und Hirn Tabelle VII

Pat.Nr.	Lokalisation Gesicht	Lokalisation Hirn	Seitengleichheit der Haut-u. Hirnangiome
1	li.Gesichtsh.	li.Hemisphäre	+
2	li.Gesichtsh.	li.Hemisphäre	+
3	li.u.re. "	-	-
4	Ausbreit.re. V ₁ u.occ.	occ.re.	+
5	re.V ₁	occ.re.	+
6	-	occ.re.	-

Unsere Ergebnisse bestätigen die von Kautzky gefundenen Gesetzmäßigkeiten bezüglich der Lokalisation der Haut- und Hirnveränderungen. Nach Kautzky ist die Kombination Naevus im

Bereich V_1 und Befall des Occipitallappens so häufig, daß man von einer Regel sprechen könnte; ebenso bei Naevi im Bereich aller Trigeminusäste ($V_1V_2V_3$) ergab sich immer zugleich ein Hämangiom der jeweiligen Hemisphäre (nach G. Peters). In der Regel ist der Naevus auf die der cerebralen Veränderung entsprechende Gesichtsseite begrenzt wie in unseren Fällen; jedoch kann er auch auf der kontralateralen Gesichtsseite lokalisiert sein (Polstorff 1959). Die Naevi der Patientin Nr. 3 erstreckte sich auf beide Gesichtshälften, den weichen Gaumen, den Rumpf und die Extremitäten. Angiome des Hirns wurden nicht festgestellt, nur Verkalkungen!

Patient Nr. 6 hatte keinerlei Naevi der Haut! Auffällig ist die Häufung der Verkalkung des rechten Occipitallappens (50 %) ganz im Gegensatz zur Literatur, die eine starke Bevorzugung des li. Occipitallappens beschreibt (Krabbe, Bergstrand, Olivecrona, Gaucher, Peters u. a.).

5.4.2 Häufigkeit des Vorliegens der klassischen Symptomentrias - Tabelle VIII

Darunter wird im allgemeinen verstanden: Naevus flammeus lateralis des Gesichtes, Augenveränderungen und cerebrale Erscheinungen, meist als epileptische Anfälle

Pat.Nr.	Veränd. d.Haut	Veränd. d.Augen	Veränd. d.Hirns					
		Glaucom Bupht.	Angiom Verkalk.	Atrophie	Epilepsie	Psyche		
1	+	- +	+ +	+	+	-		
2	+	- -	+ +	-	+	+	(m)	
3	+	++(bds.) -	- +	-	+	+	(m)	
4	+	- -	+ +	-	+	+	(m)	
5	+	- -	+ +	-	+	+	(m)	
6	-	- -	+ +	-	+	-		

m = minderbegabt

bds = beidseitig

Patient Nr. 1 und Nr. 3 sind klassische Fälle von Sturge-Weber-Erkrankung: sie besitzen Erscheinungen an Haut, Augen und Hirn.

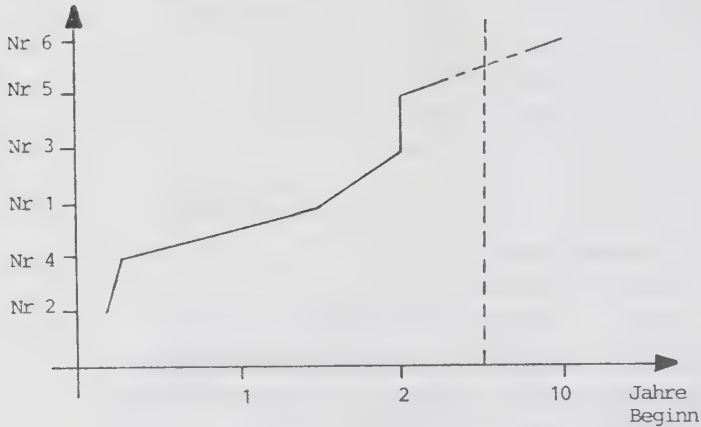
Patient Nr. 2, 4, 5 besitzen die bisymptomatische Form der Sturge-Weber-Erkrankung; man kann sie als cerebro-cutane Form einstufen.

Patient Nr. 6 bietet sich als monosymptomatisch dar, eine rein cerebrale Form. Blum und Mutrux (1949) fanden die vollausgeprägte Symptomentrias nur in 15 % der Fälle, bei uns lag die Zahl doppelt so hoch: 33 %. Verkalkungen und Epilepsien lagen in allen Fällen vor, das entspricht 100 %!

O.E. Lund (1949) fand nur in 55 % der Fälle Epilepsien. Koch fand in 50 % der Fälle Kalkschatten. Krayenbühl, Yasargil, Uehlinger bezeichnen die Epilepsiehäufigkeit mit 75 - 85 %, dies entspricht annähernd unserem Ergebnis. In 30 - 40 % liegen Augensymptome vor (G. Koch), dies entspricht auch unseren Zahlen (33 %).

5.4.3 Beginn der Epilepsien - Tabelle IX

Patienten Nr.



Der klinische Verlauf der Krankheit ist meistens progredient. Während die Naevi flammei meist bereits bei der Geburt vorhanden sind, treten die okulären und vor allem die cerebralen Symptome später auf, meistens aber innerhalb des 1. - 15. Jahres; die obige Kurve soll dies für die Epilepsien verdeutlichen.

5.4.4 Neurologische Besonderheiten

Auffällig oft (50 %) fanden sich spastische Paresen, die auf eine Lokalisation in der Zentralregion schließen lassen. Bei einem Patienten bestand eine Wachstumsstörung des rechten Beines. Diese Befunde werden auch bei W. Walter und G. Friedmann erwähnt!

5.4.5 Erbllichkeit

Zu dieser Frage können wir nicht allzuviel beitragen; nur bei einem Patienten konnte vaterseits eine Epilepsie nachgewiesen werden (Patient Nr. 5).

5.4.6 Neurologische Symptomatik - Tabelle X

Anhand der Krankengeschichten von 6 Patienten wurden die häufigsten neurologisch-klinischen Symptome zusammengestellt.

Klinik	prozentualer Anteil
Epilepsie	100 %
Hemiparesen	33 %
Oligophrenie	33 %
Dysdiadochokinese	17 %
Facialisparese	17 %
periphere Paresen	17 %
Buphthalmus	17 %

Das geringe Patientengut läßt nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit der Tabelle zu.

Differentialdiagnostisch sollte bei gleichzeitigem Vorliegen von Epilepsie, Paresen, Oligophrenie und Buphthalmus auch an einen Morbus Sturge-Weber gedacht werden, da nach unseren Untersuchungen das pathognomonische Hämangiom in 15 % der Fälle fehlt (siehe Tabelle VII).

6 Von Hippel-Lindau'sche Krankheit

- 6.1 Klinik der von Hippel-Lindau'schen Krankheit
- Bei der von Hippel-Lindau'schen Krankheit handelt es sich um das gleichzeitige Vorkommen von angiomatösen Tumoren in der Retina, mit multiplen zystischen Hämangioblastomen des Cerebellums, der Medulla oblongata, des Rückenmarks und in seltenen Fällen auch mit Pigment- und Gefäßnaevi der Haut. Ferner kommen nach Schmitt in 26,9 % der Fälle Pankreasmißbildungen (meist Zystenpankreas, vereinzelt isolierte Zysten) vor und in 34,8 % Nierenmißbildungen (vor allem Zystennieren, selten isolierte Zysten). Auch eine Doppelung des Ureters und Pyelus bei einer spinalen Lokalisation der retinozerebellaren Angiomatose wurde beobachtet (P. Kartin, A. Petek 1969). Nach G. Koch wurden im Blutbild der Kranken in 18 - 20 % präoperativ eine Polyglobulie gefunden, bei Rezidivfällen jedoch in 63,6 %. I. Jizuka fand nur 5 % präoperativ, Ward (1956) und Mitarbeiter gaben 20 % an. Die Vermutung (Bodechtel), es könne sich um eine zentralnervöse Polyglobulie handeln, wird von einer Reihe von Autoren mit Recht mit dem Einwand entkräftet (Jizuka, Loeser, Alvord 1968), daß bei intra- und suprazellären Tumoren keine Polyglobulien gefunden werden. Zur Frage der Erbllichkeit ist interessant, daß sich in einzelnen Sippen nur angiomatöse Kleinhirnzysten (Bradford 1948) finden, in anderen ein Nebeneinander von angiomatösen Kleinhirnzysten mit und ohne Angiomatosis retinae, daneben auch Fälle mit isolierter Angiomatosis retinae ohne cerebellarer Erkrankung. In 62

Fällen wurde ein Auftreten der von Hippel-Lindau'schen Krankheiten in der 2. und 3. Generation bekannt (G. Koch). In der Mehrzahl der Fälle ist der Erbmodus einfach autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität im klinischen Sinne (G. Koch 1956). Ursächlich ist anzunehmen, daß die in der phänotypischen Manifestierung sehr variierende Kombination der einzelnen Mißbildungen bei der von Hippel-Lindau'schen Krankheit auf der Wirkung eines polyphänen Gens beruht (G. Koch 1956). Neben den familiären Fällen treten die Angioblastome des Cerebellums - wie die einseitigen Akustikustumoren bei der Neurofibromatose - in der überwiegenden Zahl der Fälle isoliert auf! Doch nach Renard und Desrignes (1959) lassen sich bei den isolierten Formen häufig weitere in der Familie finden, wenn diese sorgfältig untersucht werden. Dafür würden auch die Untersuchungen über Lindau-Tumoren von I. Jizuka sprechen: er fand bei 21 % seiner Fälle eine von Hippel-Lindau'sche Krankheit, d. h. eine Kombination von Angiomatosis retinae mit cerebellarem Angioblastom; bei dem Patienten mit Tumorrezidiv lag der Prozentsatz der angiomatösen Netzhautveränderungen zwei- bis dreimal höher!

Neurologisch bieten die Patienten in 78,8 % der Fälle als Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes eine Stauungspapille, in 47,4 % eine Abducensparese, Pyramidenzeichen in 21,1 % (nach I. Jizuka). Die Geschlechtsverteilung ist für Mann und Frau etwa gleich.

6.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Angioblastome sind, wie schon Lindau (1926) deutlich hervorgehoben hat, aus 3 Typen von Zellen aufgebaut: Capillarendothelien, Strumazellen und interstitiellen reticuloendothelialen Zellen. Nach Lindau (1926) ist eine Mißbildung im Dache des 4. Ventrikels die plausibelste Matrix für die Tumoren in Rhombenzephalon und Kleinhirn; formalgenetisch liegt eine Störung zu Beginn der Differenzierung des retinalen und intracerebralen Gefäßsystems vor. Die Terminationsphase an Hirn und Auge muß im Beginn dieser Gefäßentwicklung, nämlich im 3. - 4. Embryonalmonat liegen. (Lund, Lindau, Oster-tag). Nach Bergstrand (1936) ist nach den embryologischen Untersuchungen von Lundgren der teratologische Terminationspunkt schon am Ende des 1. Fetalmonats anzunehmen (ebenso Olivecrona, Tönnis 1936). Die Angioblastome und Zysten des Cerebellums kommen wesentlich häufiger in den Hemisphären als im Vernis oder den Tonsillen des Kleinhirns vor. Die Tumoren liegen (nach Lindau) immer oberflächlich, nur von einer dünnen Rindenschicht bedeckt und stehen auch immer mit der Pia in direkter Verbindung (nach Henschen).

6.3 Material

In den Jahren 1946 - 1973 wurden 10 Patienten mit von Hippel-Lindau'scher Krankheit bzw. Lindautumoren aufgenommen. Alle 10 Krankheitsgeschichten wurden eingehend studiert und ausgewertet.

Liste der Patienten

Fall	Name	Alter	Geschlecht	
1	Jo.Men.	22	♂	v.H.-L.K.
2	Ro.Mor.	35	♂	LT
3	Fr.Mer.	52	♂	v.H.-L.K.
4	Be.Wil.	52	♀	LT
5	So.Put.	43	♀	LT
6	Ag.Los.	27	♀	LT
7	Jo.Fr.	53	♂	LT
8	Jo.Gru.	23	♂	LT
9	Jo.Lah.	54	♂	LT
10	Ma.Gab.	66	♀	LT

Das prozentuale Verhältnis von Männern zu Frauen ist unter den Lindautumoren 1 : 1, bei der von Hippel-Lindau'schen Krankheit sind mehr männliche Individuen betroffen. Insgesamt gesehen liegt also dann ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 3 : 2 vor.

6.4 Resultate

6.4.1 Klinische Manifestation

Das Durchschnittsalter beim Manifestwerden der klinischen Symptome liegt in den größeren Zusammenstellungen zwischen dem 27. und 37. Lebensjahr: bei Lindau (1926) betrug es 27,8, bei Cushing und Baily 34, bei Olivecrona 37,5, bei Silver und Hennigar (1952) 36,7, bei Umbach (1954) 33,8 Jahre.

Bei uns betrug der Durchschnitt 42,5 Jahre, wobei der jüngste Patient 21 Jahre alt war, der älteste 66.

Diese Zahlen entsprechen etwa denen der anderen Autoren mit einer geringen Abweichung zu höherem Lebensalter.

6.4.2 Sitz der Angioblastome - Tabelle XI

Cerebellum

li. Hemisphäre	4 x
re. Hemisphäre	4 x
basal	1 x
medulla oblongata	1 x
retina	2 x

Niere, Pankreas, Nebenniere waren klinisch in allen Fällen unauffällig. Fehl- und Mißbildungen an diesen Organen werden meist als Zufallsbefunde bei der Autopsie festgestellt. Gefäß- und Pigmentnaevi wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassung:

Nur in 2 Fällen lag uns das Vollbild einer von Hippel-Lindau'schen Krankheit vor: die Kombination von Retinaangiom und Angioblastom des Kleinhirns.

In der Mehrzahl der Fälle treten die Angioblastome des Kleinhirns bzw. medulla oblongata isoliert auf, per definitionem handelt es sich damit um Lindau-Tumoren, die mit der von Hippel-Lindau'schen Krankheit nicht viel mehr zu tun haben, als z. B. die Akustikustumoren mit der Neurofibromatose.

Da jedoch die Familienanamnese bzw. Erbanamnese in den meisten Fällen ungenau oder nicht eruiierbar war, erschien es uns gerechtfertigt, alle Lindau-Tumoren miteinzubeziehen. Denn in einzelnen Sippen finden sich nur angiomatöse Kleinhirnzysten (Bradford 1948), in anderen ein Nebeneinander von Kleinhirangiomen mit und ohne Angiomatosis retinae. Nach Kuß (1932) ist es nicht unwahrscheinlich, daß die Lindau'sche

Krankheit durch Generationen hindurch latent vererbt werden kann und dann plötzlich bei einem Familienglied auftaucht und daß somit ein isoliertes Vorkommen vorgetäuscht sein könnte. I. Jizika beobachtete angiomatöse Veränderungen am Augenhintergrund i. S. von Hippel deutlich häufiger bei Patienten, die Rezidive hatten (Kleinhirngangiome bzw. Lindau-Tumoren). Ein eigener Fall bestätigt dies mit zwei Rezidiven und einer Angiomatosis retinae. I. Jizuka folgert aus seinen Beobachtungen, daß diese Rezidive Pseudorezidive sind und somit für die Multiplizität des Tumors sprechen. Da eine Langzeitkontrolle unseres Patientengutes fehlt, ist also nicht ausgeschlossen, daß weitere Angiome entstehen (besonders bei Retina) und die Diagnose Lindau-Tumor in von-Hippel-Lindau'sche Krankheit umändern!

- 6.4.3 Zur Frage der Polyglobulie:
In keinem einzigen Fall ergab sich ein Anhalt dafür.
- 6.4.4 Erbllichkeit
Zum Teil konnte keine Erbllichkeit nachgewiesen werden, z. T. waren die Angaben nicht eruierbar.
- 6.4.5 Neurologische Symptomatik
Alle Patienten boten eine mehr oder weniger ausgeprägte Kleinhirnsymptomatik:
- | | |
|-------------------|------|
| Dysdiadochokinese | 70 % |
| Nystagmus | 50 % |
| Romberg positiv | 60 % |
| Ataxie | 40 % |
| Dysmetrie | 20 % |
- Zeichen des erhöhten Hirndruckes:
- | | |
|-----------------|------|
| Stauungspapille | 80 % |
| davon bds. | 60 % |

7 Zusammenfassung

Es wurden die Krankengeschichten von 50 Patienten mit Phakomatosen ausgewertet, die in den Jahren 1946 - 1973 stationär aufgenommen wurden.

7.1 Die Neurofibromatose

Die Geschlechtsverteilung ergab ein Verhältnis von etwa 1 : 1, die klinische Manifestation zwei Altersgipfel im Bereich von 20 - 35 Jahren und 55 - 65 Jahren. Eine Erblichkeit scheint i. S. einer unregelmäßigen Dominanz (nach Siemens) vorzuliegen. Eine gehäufte Lokalisation der Neurofibromatose fanden wir am Stamm, Gesicht, Rücken, Hals sowie am Trigeminus, Akustikus und im lumbosacralen Anteil des Rückenmarkes. Das gehäufte Auftreten von doppelseitigen Akustikusneurinomen (15 % unserer Fälle) scheint die Ansicht Bodechtels zu bestätigen, daß vor allem die doppelseitigen Akustikusneurinome dem Formenkreis der Neurofibromatose zuzurechnen sind. Im Rahmen der endokrinen Störungen lag bemerkenswert häufig eine Struma vor (22 % der Fälle); dysraphische Störungen traten in 55 % der Fälle auf, mit am häufigsten Skoliosen.

Mit 3 % lag die Rate der sarkomatösen Entartung erheblich unter der in der Literatur angegebenen Prozentzahl von 12 - 16 % (nach Bodechtel und Ringertz). Die führenden klinisch-neurologischen Symptome der Neurofibromatose nach unseren Untersuchungen sind: Dauerkopfschmerz, Lähmungen, Nystagmus, Hypästhesien, Schwindel, Rückenschmerzen und Hörverschlechterung bis zur Taubheit. Liegen mehr als 4 dieser Symptome gleichzeitig vor, sollte man differentialdiagnostisch immer auch die Neurofibromatose berücksichtigen.

7.2 Tuberöse Hirnsklerose

Als pathognomonisch ist das gleichzeitige Auftreten von Schwachsinn und Adenoma sebaceum Pringle anzusehen. 2/3 unserer Fälle wiesen zusätzlich noch Epilepsie, Dauerkopfschmerz oder Adiadochokinese auf. Erbliche Belastung ließ sich in jedem Fall nachweisen. Die Geschlechtsverteilung Mann zu Frau verhielt sich wie 1 zu 2.

7.3 Sturge-Weber'sche Krankheit

In unserem Patientengut sind Männer und Frauen gleich häufig von der Erkrankung betroffen; Erblichkeit konnte nur an einem Fall nachgewiesen werden. Die klassische Symptomentrias (Naevus flammeus lateralis, Augenveränderungen und cerebrale Erscheinungen) lag bei einem Drittel der Patienten vor, die bisymptomatische Form überwog mit 50 %; in einem Fall ließen sich nur cerebrale Erscheinungen feststellen. Epilepsien traten bei allen Erkrankten auf und manifestierten sich innerhalb der ersten 10 Lebensjahre. Das Hämangiom des Gesichtes konnte in jedem Fall der ipsilateralen Verkalkung und angiomatösen Veränderung der Hirnrinde zugeordnet werden. Von der neurologischen Klinik her ist das führende Symptom die Epilepsie, gefolgt von Paresen jeglicher Art, sekundärer Oligophrenie, Dysdiadochokinese und Buphthalmus. Besonders ausgeprägt waren die Hautnaevi bei der Pat. He.Ba. (Nr. 3); sie betrafen fast den ganzen Körper.

7.4 Von Hippel-Lindau'sche Krankheit

Das Durchschnittsalter bei klinischer Manifestation betrug 42,5 Jahre, das Kleinhirn war bevorzugter Sitz der Angioblastome (90 %), die Nieren, Nebennieren und das Pankreas in jedem Fall unauffällig. Die Erbllichkeit und Polyglobulie konnte in keinem Fall nachgewiesen werden. Neurologisch boten alle Patienten eine ausgeprägte Kleinhirnsymptomatik.

Aus den schon dargelegten Gründen behandelten wir die Lindau-Tumoren und die von Hippel-Lindau'sche Krankheit in gleicher Weise.

7.5 Neurologische Symptomatik der Phakomatosen
und ihre Gemeinsamkeiten - Tabelle XII

	Summe	Neurofibr.	tuberösen Hirnsk.	Sturge- Web.	v.Hippel- Lind.Kr.
Schwindel	18 %	16 %	2 %	-	-
Kopfschmerz	34 %	30 %	4 %	-	-
Erbrechen	8 %	6 %	2 %	-	-
Stauungspapille	24 %	6 %	2 %	-	16 %
Übelkeit	4 %	4 %	-	-	-
Epilepsien	18 %	2 %	4 %	12 %	-
periphere Paresen	14 %	12 %	-	2 %	-
Hemiparesen	12 %	8 %	-	4 %	-
Dysdiadochokinese	22 %	6 %	-	2 %	14 %
Adiadochokinese	8 %	4 %	4 %	-	-
Nystagmus	30 %	20 %	-	-	10 %
Ataxie	20 %	12 %	-	-	8 %
Dysmetrie	4 %	-	-	-	4 %
Romberg pos.	14 %	2 %	-	-	12 %
Oligophrenie	22 %	12 %	6 %	4 %	-
Hypästhesie	18 %	16 %	2 %	-	-
Hörminderung	16 %	14 %	2 %	-	-
Sehstörungen	10 %	8 %	2 %	-	-
Intentionstremor	6 %	6 %	-	-	-
Rückenschmerzen	14 %	14 %	-	-	-
Hirnnervenausfälle					
III	4 %	4 %	-	-	-
V	8 %	8 %	-	-	-
VI	8 %	8 %	-	-	-
VII	8 %	6 %	-	2 %	-
Muskelatrophie	6 %	6 %	-	-	-
Exophthalmus	4 %	2 %	-	2 %	-
50 Pat. = 100 %					

Wie aus der Darstellung hervorgeht, gibt es kein neurologisch-klinisches Leitsymptom, das allen Phakomatosen gerecht würde!

Dagegen lassen Veränderungen an Auge und Hirn bei Phakomatosen nicht nur im histologischen Bild, sondern auch in ihrer Morphogenese eine weitgehende Ähnlichkeit erkennen. Bei der Neurofibromatose und der tuberösen Hirnsklerose werden vornehmlich neurektodermale Strukturen betroffen. Bei der neurocutanen Angiomatose (Sturge-Weber) und der Angiomatosis retinae et cerebelli (von Hippel-Lindau'sche Krankheit) stehen Störungen des Mesektoderms im Vordergrund. Am Beispiel der zeitlich eng korrelierten Terminationsphasen der Fehlbildungen am Auge und Hirn wird auf die anatomische und entwicklungsgeschichtliche Zusammengehörigkeit der beiden Organe hingewiesen (O. E. Lund). Seit den Hörstadiussschen Publikationen ist die allzu strenge Auffassung der Spezifität der Keimblätter der Erkenntnis gewichen, daß das Neurektoderm mesenchymale Strukturen liefern kann. Hiermit wird auch die Zusammenfassung der Phakomatosen in einer Gruppe erleichtert, was besonders für die Einbeziehung der neurocutanen Angiomatosen gilt.

Es ist zu betonen, daß bei Auge und Hirn gemeinsam betreffenden Fehlbildungen die formale Genese zu einem sehr frühen Zeitpunkt einsetzt.

Die hormonischen Fehlbildungen (i. S. von Lehmann 1955) erfahren ihre Ausbildung im 1. - 4. Embryonalmonat. Ihre Übereinstimmung an Auge und Hirn bezüglich der Terminationsphasen, des histologischen Aufbaues, der biologischen Wertigkeit und nicht zuletzt das Vorkommen von Übergangsformen spricht für eine Einordenbarkeit der verschiedenen Syndrome unter den gemeinsamen Begriff der Phakomatosen. Klinisch ist dies jedoch nicht möglich.

8 Literatur

- Alliez J., P. Moutin - Troubles endocriniés dans le
phacomatoses. Leur relation avec
l'état mental
Ann. med. psychol. 116 (1958), 603
- Bergstrand H., H. Olivecrona, W. Tönnis -
Gefäßmißbildungen und Gefäßge-
schwülste des Gehirns
Thieme-Verlag Leipzig 1936
- Blum J.D., S. Mutrux - La Maladie de Sturge-Weber-Krabbe -
Ophthalmologica 118 (1949), 781
- Bodechtel G. und A. Schrader -
Die Neurofibromatose (Reckling-
hausen'sche Krankheit)
In: Handbuch der inneren Medizin,
4. Auflage, Band V/2, S. 578
hsg. v. Bergmann, W. Frey, H. Schwegk
Springer Berlin 1953
- Bodechtel G. -
Lokal- und Artdiagnostik der Hirn-
tumoren
In: Diff. Diagn. neurolog. Krankheiten
S. 417, 3. Auflage, Thieme 1974
Phakomatosen, 731
- Bodechtel G. -
Zur Klinik der zentralen Form der
Neurofibromatose (Recklinghausen).
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185 (1950),
326

- Bogaert von, L. - Pathologie des angiomatoses
Acta neurol. belg. 50 (1950), 525
- Borberg A. - Clinical and genetic investigations
into tuberos sclerosis and Reckling-
hausen's neurofibromatosis.
Contribution to elucidation of
interrelationship and eugenics
of the syndromes.
Mungsgaard Kopenhagen 1951
- Bradford F.K. - Hemangioblastoma of the posterior
fossa (Lindau's disease). Report
of the cases with familial history.
J. Neurosurg. 5 (1948), 196
- Cockayne E.A. - Inherited abnormalities of the skin
and it's appendages
Oxford Univ. Press Lond. 1933
- Cushing H. und P. Bailly - Hemangiomas of cerebellum and retina
(Lindau's disease). With the report
of a case.
Arch. Ophthal. (Chic.) 57 (1928), 447
- Falk W. - Beitrag zur Ätiologie und Klinik der
Sturge-Weber'schen Krankheit
Z. f. Kinderheilkunde 5 (1950), 175
- Feyrter F. - Über die vasculäre Neurofibromatose,
nach Untersuchung am menschlichen
Magen-Darmschlauch.
Virchows Arch. path. Anat. 317 (1949), 221

- Gagel O. - Neurofibromatose
In: Handbuch der Neurolog. XVI
S. 289
hsg. von Bumke, O. Foerster,
Springer Verlag Berlin 1936
- Galezowski - Naevus congenital sous forme de
couperose, occupant la face, le
front et le cuir chevelu avec
buphthalmie monoculaire.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 9 (1898), 244
- Geyelin, u. W. Penfield- Cerebral calcification epilepsy
J. of Neur. 21 (1929), 1020
- Gougerot H., P. Blum, F. B. Levy -
Association d' angiomes (ou tele-
angiectasies) et de mal comitial.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 43
(1936), 373
- Grohmann, H. - Zur Erbpathologie der Recklinghausen'-
schen Krankheit
Erbarzt 6 (1939), 20
- Hallervorden J. - Entwicklungsstörungen des ZNS:
Die tuberöse Hirnsklerose
In: Handbuch der inneren Medizin
4. Auflage, Band V/3, 965 - 975
- Hallervorden J. - Bemerkungen zur zentralen Neurofibro-
matose und tuberösen Sklerose.
Deutsche Zeitschrift für Nervenheil-
kunde Band 169 (1952), S. 308

- Harbitz F. - Multiple Neurofibromatose, eine erbliche Krankheit mit Übergängen in andere Geschwulstformen (Gliomatose, Spindelzellsarkom, Hämangiosarkom) Acta path. microbiol. scand. 19 (1942), 448
- Hebold O. - Hämangiom der weichen Hirnhaut bei Naevus vasculosus des Gesichts. Arch. Psychiat.Nervenkr. 51 (1913), 445
- Henschen, Folko - Die Angioblastome des Kleinhirns In: Handbuch der path. Anatomie XIII/3, 728 - 738
- Hoekstra G. - Über die fam. Neurofibromatosis mit Untersuchungen über die Häufigkeit von Heredität und Malignität Virchows Arch. path. Anat. 237 (1922), 79
- Jizuka J. - Rückfälle bei Lindautumoren Acta neurochir. 20 (1969), 281
- Josephy H. - Tuberöse Sklerose , In: Handbuch der Neurologie Band XVI 274 - 288
- Kaiser H. und R. Pfister - Sturge-Weber-Krabbe-Syndrom Fortschritt der Medizin 89 (1971), 87
- Kartin P. und A. Petek - Von Hippel-Lindau'sche Krankheit mit spinaler Symptomatik und Pyelon et Ureter duplex Nervenarzt 40 (1969), 333

- Kautzky R. - Die Bedeutung der Hirnhaut-Innervation und ihre Entwicklung für die Pathogenese der Sturge-Weber'schen Krankheit.
Deutsche Z. Nervenheilk. 161
(1949), 506
- Koch G. - Sturge-Weber'sche Krankheit (Zusammenfassender Bericht über die wichtigsten Forschungsergebnisse des Auslandes)
Ärztl. Forsch. 4 (1950), 652
- Koch G. - Tuberöse Sklerose (zusammenfassender Bericht über die wichtigsten Forschungsergebnisse des Auslandes)
Ärztl. Forsch. 6 (1952), 471
- Koch G. - Neuere Betrachtung über die Erbllichkeit der Sturge-Weber'schen Krankheit und der von Hippel-Lindau'schen Krankheit.
Med. Welt (Stuttgart) (1955), 2104
- Koch G. - Phakomatosen
In: Humangenetik Band V/1, Seite 35-107
hsg. v. P.E. Becker, Thieme-Verlag
Stuttgart 1966
- Krabbe K.H. - Phakomatosis in Neurology
Kopenhagen: Einar Mungsgaard 1941
- Krayenbühl H., G. Yasargil, E. Uehlinger - Klinischer und path.-anatomischer Beitrag zur Sturge-Weber-Krabbe'schen Krankheit
Dermatologica 115 (1957), 555

- Kuß H. - Beitrag zur Klinik, Histopathologie und Vererbungspathologie der v. Hippel-Lindau'schen Krankheit aufgrund der Untersuchungen eines neuen Falles. Z. ges. Neurol. Psychiatr. 138 (1932), 414
- Lenz F. - Neurofibromatosis
In: Baur-Fischer-Lenz:
Menschliche Erblehre und Rassenhygiene
5. Auflage Lehmann, München 1936
- Lichtenstein B.W. und C. Rosenberg - Sturge-Weber-Dimitri's disease. Report of an abortive case. Observations on the form, chemical nature and pathogenesis of the cerebral cortical concretions
J. of Neuropath. 6 (1947), 369
- Lindau A. - Studien über Kleinhirncysten, Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae.
Acta path. microbiol. scand., Suppl. 1 (1926), 101
- Lund M. - On epilepsy in Sturge-Webers disease
Acta psychiatr. (Kobenh.) 24 (1949), 569
- Lund O.E. - Histol. und morphogenet. Untersuchungen an Auge und Hirn bei Phakomatosen v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162 (1960), 369

Monroe P. and J.F. Smith -

The Distinction between Central
Neurofibromatosis and Tuberose
Sclerosis
Acta Neuropathologica 11 (1968), 87

Neuhaus Th. -

Zusammenhänge der Phakomatosen.
Neurofibromatose v. Recklinghausen,
Angiomatosis encephalotrigeminalis
Sturge-Weber-Krabbe, Angiomatosis
retino-cerebellaris von Hippel-Lindau,
Sclerosis tuberosa cerebri Bourneville.
Diss. Lausanne 1948.

Ostertag B. -

Mißbildungen. Grundzüge der Entwick-
lung und Fehlentwicklung. Die formbe-
stimmenden Faktoren.
In: Handbuch der speziellen path. Anat.
Band XIII/4 hsg. Lubarsch, E. Uehlinger
Springer-Verlag Berlin 1956

Penrose L. -

The biology of mental defect
2. Auflage, Sidwick and Jackson,
London 1953

Peterman A.F., A.B. Hayles -

M.B. Dockerty, J.G. Love -

Encephalo-trigeminal angiomatosis
Clinical study of 35 cases
J. amer. med. Ass. 167 (1958), 2169

Peters G. -

Sturge-Weber'sche Krankheit
Handbuch der path. Anatomie Band XIII/4
hsg. E. Uehlinger
Springer Verlag Berlin 1956

- Peters G. - Sturge-Weber'sche Krankheit
In: Handbuch der spez. path. Anatomie
und Histologie Band IV,
hsg. v. Lubarsch, Uehlinger
Springer Verlag Berlin 1956
- Peters G. - Sturge Weber'sche Krankheit
In: Handbuch der path. Anat. XIII/4
696
- Poeck K. - Lehrbuch der Neurologie
3. Auflage Springer Berlin-Heidel-
berg-New York 1974, 186, 341, 160
- Polstorff F. - Sturge-Weber'sche Krankheit kombiniert
mit Hemiatrophia cerebri und Meningo-
Encephalitis exsudativa.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 99
(1959), 468
- Renard G., P. Desvignes - Angiomatose familial
Arch. Ophthal. (Paris) 19 (1959), 121
- Reubi F. - Die Gefäße und endokrinen Drüsen
bei Neurofibromatose.
Schweiz. Z. allg.Path. 7 (1948), 168
- Ringerts N. und L. Ehrner - Über Sarkombildung bei Recklinghau-
sen'scher Neurofibromatose.
Z. f.d.g.Neur. u. Psych. 176, 297

Ross A.T. und W.W. Dickerson -

Tuberous sclerosis
Arch. Neurol. Psychiat. 50 (1943), 233

Ruf H. -

Das Akustikusneurinom
In: Handbuch der inneren Medizin,
4. Auflage Band V/3, 471 - 481

Sachsenweger R. -

Lehrbuch für Neuroophthalmologie,
Thieme 1975, hsg. R. Sachsenweger
578, 468, 305, 409

Schmincke A. -

Recklinghausen'sche Krankheit
In: Handbuch der spez. path. Anat.
hsg. E. Uehlinger
Band XIII/4, Berlin-Göttingen-Heidelberg
Springer Verlag 1956

Schmitt J. -

Les formes viscerales des phacomatoses
Doin. Paris 1957

Siemens H.W. -

Ätiolog. und dermatol. Studien über
die Recklinghausen'sche Krankheit.
Virchows Arch. path. Anat. 260
(1926), 234

Silver M.L. und G. Henningar -

Cerebellar haemangioma (haemangio-
blastoma) clinical pathological review
of 40 cases
J. neurosurg. 2 (1952), 484

Struwe Fr., E.J. Steuer -

Eine Recklinghausen'sche Familie.
Klin. und anatom. Untersuchungen.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 125
(1930), 748

Uiberall L. -

Mit Hauthämangiomen kombinierte
Rankenangiome des Gehirnes.
Z. Neur. 124 (1930), 836

Umbach W. -

Neuere Erkenntnisse über Kleinhirn-
hämangiome (Lindau-Tumoren)
Fortschritt Neurol. Psychiat. 22
(1954), 357

Vinken P.J. and G.W. Bruyn -

The Phakomatoses
In: Handbook of Clinical Neurology
Vol. 14 ed. Adams, Biemond, Zülch,
Amsterdam-New York

Walter W. und G. Friedmann -

Klinik und Therapie der Sturge-
Weber'schen Erkrankung
Deutsche Zeitschrift für Nervenheil-
kunde 187 (1965), 50

Herrn Prof.Dr. A.Schrader und

Herrn Dr. A. Ross danke ich für die
Überlassung des Themas und die ver-
ständnisvolle Unterstützung der Arbeit.

Am 9. April 1950 wurde ich als erstes und einziges Kind des Prokuristen Konrad Zaudig und seiner Frau Erna, geb. Flucher, in München geboren. Nach 4 Jahren Volksschule trat ich 1960 in die private Oberrealschule Schönhärl und Wild ein, 1962 wechselte ich in das staatliche Gymnasium Dachau über und bestand dort 1970 das Abitur. Anschliessend studierte ich nach einer 6-monatigen Bundeswehrzeit an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Medizin und legte dort am 2.8.1977 mein Staatsexamen ab.

